

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1970

N°

3

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR CATHERINE BOYER NÉE POISSON

LE 15 DÉCEMBRE 1945 A 92 - BOIS COLOMBES

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

NEUTROPENIE CYCLIQUE FAMILIALE

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

Président : Monsieur Robert ANDRÉ, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

ANNÉE 1970

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR CATHERINE BOYER NÉE POISSON

LE 15 DÉCEMBRE 1945 A 92 - BOIS COLOMBES

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

NEUTROPENIE CYCLIQUE FAMILIALE
A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

Président : Monsieur Robert ANDRÉ, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

N°

ANNÉE 1970

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR CATHERINE BOYER NÉE POISSON

LE 12 DÉCEMBRE 1970 A 22 - BOIS COLOMES



PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

NEUTROPÉNIE CYCLIQUE FAMILIALE

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS

Président : Monsieur Robert ANDRÉ Professeur

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs Titulaires :

M.M. ANDRE R.	Hématologie
BRISAUD H.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine
BUGNARD L.	Biophysique
CAROLI J.	Medecine
CERBONNET G.	Chirurgie
CHERIGIE Ed.	Radiologie
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
CONTE M.	Medecine
DAGUET L.	Bactériologie
DEBRAY J.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie
GERBEAUX J.	Thérapeutique
GOSSET J.	Chirurgie
HUGELIN A.	Physiologie
LAPLANE R.	Pédiatrie
LELORIER G.	Obstrétique

M.M. LOEPER J.	Médecine Expérimentale - Immunologie
LOYGUE J.	Chirurgie
MAROIS M.	Histologie
MERGER R.	Obstrétique
MILHAUD G.	Biophysique
NICK J.	Neurologie
ORCEL L.	Anatomie Pathologique
PERRAULT M.	Médecine
POLONOVSKI Claude	Pédiatrie
POLONOVSKI Jacques	Biochimie
RICHET G.	Néphrologie
WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

M.M. CHALUT J.	Radiologie	M.M. LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
GIRARD F.	Physiologie	ROUX Ch.	Embryologie
GOLVAN Y.J	Parasitologie		



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550208_0039

Maitres de Conférences

M.M. AKOUN G.	Médecine	M.M. GUIRAUDON G.	Anatomie
ARDAILLOU R.	Physiologie	HERMAN D.	Médecine
BAUX S.	Chirurgie	HUGUET Cl	Chirurgie
BITKER M.	Urologie	JACQUILLAT Cl	Hématologie
BOURY G.	Chirurgie	LASFARGUES G.	Pédiatrie
BRICOUT F.	Bactério. Viol.	LEVY V.G.	Médecine
CATINAT J.	Médecine	MALAFOSSE M.	Chirurgie
CHEYMOL G.	Pharmacologie	MENSCH B.	Biophysique
CHOUARD Cl	O.R.L.	MERY J.Ph.	Néphrologie
CLOAREC M.	Médecine	MmeMIGNON Fr.	Néphrologie
CONTAMIN F.	Médecine	PIERON R.	Médecine
COSCAS G.	Ophthalmologie	POULET J.	Médecine
DAUTRY P.	Chirurgie	RAMPINI Cl.	Biochimie
DELIGNE P.	Anesthésiologie	RICHARDET J.M	Pédiatrie
DOYON D.	Radiologie	ROLAND J.	Anatomie Pa- thologique
DRY J.	Médecine	SALAT	Obstrétique
DUHAMEL G.	Hématologie	SALMON Ch	Hématologie
FOUET P.	Thérapeutique	SANTARELLI J.	Obstrétique
GAUTHIER H.	Physiologie	WARGON H.	Médecine Exp.
GUILMET Cl.	Anesthésiologie	WEINMANN S.	Biochimie

Enseignants Associés

M.C.A. Associé - M. ELIAKIS Em. Médecine Légale

Enseignants Contractuels

A mes Parents,

A mon Mari.

A toute ma famille,

A mes amis,

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

Mon Maître,

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de mon profond respect, et
de ma très grande admiration.

A Monsieur le Professeur Robert ANDRE,

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter,
la présidence de cette thèse.

En témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Georges FLANDRIN,

Qui m'a fait connaître et aimer
la cytologie.

Qui, en me confiant le sujet de
cette thèse, m'a guidée dans sa
réalisation.

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LACASSAGNE,

Président de la Ligue Nationale
Française contre le Cancer.

En témoignage de ma respectueuse
reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur Chantal WEISGERBER,

Avec toute ma sympathie.

A mes Maîtres d'Externat,

Monsieur le Docteur LAZARD,

Monsieur le Professeur P.RENAULT,

Monsieur le Professeur HAMBURGER,

Monsieur le Professeur Jean BERNARD.

I - I N T R O D U C T I O N

1 - Définition et rappel historique

- La neutropénie cyclique est une affection caractérisée par une disparition ou une diminution très importante des polynucléaires neutrophiles sanguins, survenant à intervalles réguliers. Cette évolution cyclique est en moyenne de 21 jours, mais peut aller de 14 à 28 jours. Elle est stable chez un même malade.

- Lors de la poussée neutropénique, la symptomatologie clinique se résume souvent à des infections récidivantes, en particulier cutanéomuqueuses : aphtose buccale, amygdalite, accompagnés d'un pic fébrile.

- La période d'agranulocytose est suivie d'une remontée rapide du taux des neutrocytes et d'une disparition de tous les symptômes cliniques et sanguins jusqu'au cycle suivant.

- Il s'agit d'une affection rare, puisqu'une soixantaine de cas seulement ont été relevés dans la littérature (Morley, 1967). Elle est décrite pour la première fois en 1910 par Leale (Ref.17). Page et Good relevaient en 1957 22 cas publiés, et y ajoutent une observation personnelle, qui fait l'objet d'une étude détaillée de la maladie (Ref.28).

Becker et Coll en 1959 ajoutaient trois observations personnelles aux 33 cas alors publiés (Réf.2). En 1962, Videback présente 3 nouvelles observations (Réf.37). A tous ces cas vient s'ajouter l'étude très complète et approfondie de la maladie, présentée par Morley en 1967 et portant sur 20 patients (Réf.23).

Cette affection semble être familiale, mais ceci ne peut être mis en évidence que par une étude systématique de chaque membre de la famille, les signes cliniques d'infection pouvant manquer.

Dans la majorité des cas, la maladie commence dans l'enfance. Mais elle peut débiter dans la vie adulte (Réf.16-27)

- L'évolution est généralement bénigne et une amélioration spontanée est fréquente.

- Il semble exister une légère prépondérance féminine, 3 cas sur 2.

- Il n'existe aucune distribution géographique prépondérante et la maladie se rencontre dans tous les pays.

Sur le plan thérapeutique, Reimann et Dennis ont proposé un traitement par la testostérone (Réf.30). Celui-ci semble avoir une certaine efficacité clinique, sans toutefois faire disparaître le caractère cyclique de l'affection .

2 - Objet de notre étude

Nous nous sommes proposés l'étude de deux observations familiales de neutropénie cyclique, deux jeunes soeurs de 11 et 7 ans. Une troisième observation, celle du père, vient s'ajouter aux précédentes.

Par l'étude répétée tous les deux jours du sang et de la moelle, nous avons essayé de comprendre les mécanismes physio-pathologiques de ce trouble de la régulation médullaire.

A cette fin, les deux enfants ont été hospitalisés pendant un mois dans le service du Professeur Jean BERNARD.

II - OBSERVATIONS CLINIQUES

Il s'agit de deux jeunes soeurs, Brigitte T.. âgée de 11 ans et Lise T.. de 7 ans, seules enfants de la famille T..

- On ne note aucun antécédent particulier du côté maternel.

- Le père, par contre, présente depuis l'enfance de nombreux antécédents infectieux :

- . otites, ayant laissé une surdité
- . angines à répétition
- . diarrhée infectieuse à l'âge de 27 ans.

C'est à cette époque que l'on découvre à l'Hôpital Saint-Antoine, sa neutropénie. Elle aurait régressé en 3 mois aux dires de sa femme.

Il n'a malheureusement pas été suivi depuis, mais ne présente plus d'accidents infectieux.

- Numération du père, faite à Saint-Louis le 18 décembre 1967 :

. G.B.	6 200
. Polynucléaires neutrophiles	52%
. Eosinophiles	10%
. Basophiles	2%
. Lymphocytes	21%
. Monocytes	13%

- Brigitte âgée de 11 ans au moment de l'étude

A eu jusqu'à l'âge de 7 ans des angines et des otites, survenant tous les 15 jours environ selon la mère.

. Amygdalectomie et adenectomie à l'âge de 6 ans

. Quelques temps après, on découvre chez elle une neutropénie, lorsqu'elle est suivie comme son père à l'Hôpital Saint Antoine.

. Une numération faite en décembre 1967 dans le service lorsque sa soeur Lise y est vue pour la première fois, montre une neutropénie modérée.

. GB 6200

. Neutro 33 %

. Eosino 9 %

. Lympho 42 %

. Mono 16 %

- Lise âgée de 7 ans au moment de l'étude, présente, contrairement à sa soeur, une symptomatologie clinique très marquée.

. A 6 mois : conjonctivite importante ayant nécessité un traitement antibiotique par voie générale

. A 1 an : Aphthose avec fièvre à 40° lors d'une poussée dentaire

. A 2 ans : Episodes récidivants d'aphthose buccale sans périodicité régulière, avec ou sans fièvre

. En septembre 1967, une NFS, faite en ville, est normale.

. 2 mois plus tard, en novembre 1967, une laryngite motive une 1ère hospitalisation à Montreuil où l'on découvre une leuconeutropénie.

Lise est suivie depuis en consultation dans le service et hospitalisée à plusieurs reprises à Montreuil pour stomatite ou laryngite.

. En février 1969, Lise est hospitalisée dans le service pour une nouvelle poussée d'aphtose buccale avec fièvre à 39° et adénopathie satellite.

On ne note ni amélioration, ni aggravation clinique depuis plusieurs années.

A cette époque, le diagnostic est encore discuté :

- une agranulocytose toxique paraissait peu probable, étant donné le caractère vraisemblablement familial. D'autre part, aucune prise de toxique n'avait été retrouvée.

- une agranulocytose familiale chronique, du type Bannslén, avait été suspectée.

- Une agranulocytose cyclique fut bien entendu évoquée. Mais la phase neutropénique semblait très longue, avec une remontée trop lente du taux des neutrophiles. Le caractère cyclique n'était pas alors évident, bien que l'existence d'ondulations soit indiscutable.

Depuis lors, les incidents infectieux de Lise ont été notés régulièrement par sa mère : ils surviennent avec une grande régularité toutes les 3 semaines, entre 20 et 23 jours.

En Juillet 69, les deux soeurs sont hospitalisées en même temps pendant 1 mois.

- l'examen clinique est tout à fait normal, sans trouble de croissance. On note toutefois chez Lise des adénopathies cervicales, conséquence sans doute de ses infections buccales à répétition.

- Lors de la poussée neutropénique, Brigitte ne présente aucune manifestation anormale. Lise, par contre, est fébrile, avec des signes de bronchite et une aphtose buccale importante.

- Les examens complémentaires, autres que l'étude cytologique, n'ont montré aucun trouble notable :

- pas d'anomalie lors de l'étude des antigènes erythrocytaires.

- l'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

- Electro et immuno electrophorèse des protides n'ont décelé aucun trouble ; en particulier le taux des gamma-globulines est normal, mais l'étude successive du taux des immunoglobulines au cours du cycle n'a pas été faite.

- Il n'y a pas d'anomalies des fonctions plaquettaires
- Enfin le bilan hépatique est normal.

Le diagnostic de neutropénie cyclique a été affirmé lors de cette hospitalisation par l'étude répétée des numérations sanguines et des myélogrammes, que nous allons revoir en détail.

ETUDE CYTOLOGIQUE

I - METHODE

Cette étude faite du 5 au 27 juillet 70 a nécessité la pratique d'une numération et d'un prélèvement de moelle tous les 2 jours, au total 13 numérations sanguines et 12 myélogrammes.

Les résultats ont été contrôlés par lecture séparée des lames par au moins 2 cytologistes.

Des courbes ont été réalisées à partir des numérations sanguines.

Pour l'étude des myélogrammes, les chiffres consignés dans les tableaux ci-contre ont permis de réaliser des diagrammes.

Dans ces tableaux :

- Pour une date donnée, 2 chiffres sont

fournis par catégorie cellulaire :

- le 1er correspond au pourcentage
- le 2e exprime "le chiffre absolu" de cette catégorie (c'est-à-dire le pourcentage x richesse).

Rappelons ici le mode d'appréciation cytologique des richesses médullaires (Réf.11).

1 - Les appréciations comparées de richesse médullaire ne sont véritablement valables que pour un malade donné. En effet, dans quelques cas, une particularité anatomique (fibrose notamment) entraîne une mésestimation systématique de la richesse.

2 - D'autre part les conditions techniques de prélèvements et d'étalements doivent être comparables.

L'échelle des richesses est appréciée de 0 à 5 de la façon suivante :

On connaît de façon fixe 3 repères :

- 0 : moelle désertique
- 3 : moelle de richesse normale
- 5 : nappe de cellules.

Entre ces appréciations qui ne prêtent pas à discussion, nous situons :

Entre 3 et 5, les moelles riches,
non en nappe : 4.

Entre 0 et 3, les moelles pauvres = 1, et les moelles non pourvues, mais de densité inférieure à la normale = 2.

Les diagrammes médullaires s'expriment :

- en fonction du temps en abscisse
- en fonction des chiffres absolus en ordonnée.

II - DESCRIPTION

Un problème doit d'abord être résolu, celui du choix du premier jour du cycle, soit J_1 .

L'idéal aurait été que le 1er jour d'étude coïncide avec le 1er jour d'agranulocytose complète, ou avec le 1er jour de réapparition des polynucléaires.

Malheureusement l'étude est à cheval sur la période d'agranulocytose qui n'est vue qu'une seule fois.

Il y a donc incertitude.

Il faut par conséquent choisir un phénomène vu 2 fois (Fig.2 et 4).

- On ne peut choisir le pic de leucocytose, car chez Lise, il correspond en grande partie au pic de lymphocytose, ce qui est normal à l'âge de six ans (pour Lise).

- Nous avons choisi de prendre comme repère le pic de neutrocytose.

La distance séparant 2 pics doit être calculée avec une marge d'incertitude : elle est de 5 jours environ pour les 2 soeurs, compte tenu des jours non étudiés situés autour de ces 2 pics.

J_1 peut être défini comme le jour correspondant au taux maximum des polynucléaires neutrophiles avant leur chute.

Soit pour Lise J_1 : le 4 juillet

pour Brigitte J_1 : le 7 juillet

- Avant cette hospitalisation de juillet que nous reverrons en détail, les 2 soeurs ont été suivies en consultation de février à avril 69 de façon assez rapprochée pour que l'on puisse établir une courbe de la leucocytose et des polynucléaires neutrophiles (Fig.1).

Du 5 février au 16 avril, 4 phases successives d'agranulocytose peuvent être observées.

- le 1er jour, soit le 5 février
- le 21e jour
- le 46e jour
- le 68e jour.

Les 3 cycles observés sont réguliers allant de 21 à 25 jours.

La monocytose sanguine s'élève pendant les périodes d'agranulocytose, pour chuter quand le taux des

polynucléaires neutrophiles est maxima. Les deux courbes se croisent de façon assez régulière.

Cette courbe montre l'existence de façon indéniable d'une neutropénie permanente et d'oscillations du taux des neutrophiles.

Reprenons maintenant l'étude cytologique portant sur l'hospitalisation de juillet 69.

I - ETUDE DU SANG

1 - Chez Lise (Fig 2 et 3).

A - Etudions chaque élément sanguin par rapport à J₁ : soit le 4 juillet.

- la leucocytose totale subit des variations notables : 8000/mm³ le 1er jour du cycle, elle chute à 3000/mm³ à la phase d'agranulocytose, pour remonter à 5700 lors du 2e pic de neutrophilie.

- les polynucléaires neutrophiles :

- Partant d'un chiffre quasi normal (3500/mm³), la neutropénie s'accroît rapidement pour atteindre 500/mm³ le 6e jour.

- la neutropénie aboutit à une agranulocytose totale le 10^e jour, retrouvée à 2 numérations successives.

- puis la remontée se fait lentement de façon symétrique à la chute précédente, pour arriver au 2^e pic de neutrophilie maxima le 20^e jour du cycle.

- la neutropénie reste inférieure à 500/mm³ pendant 10 jours, soit la moitié du cycle.

- par ailleurs, le taux des PN ne dépasse 2500/mm³ que pendant 48 heures.

- On a donc bien ici association d'une neutropénie importante et de variations cycliques du taux des PN circulants.

- Les Lymphocytes

Leur chiffre absolu semble peu influencé par le cycle, oscillant entre 1500 et 3500/mm³.

Cependant un pic est observé à 7000/mm³ le 24^e jour du cycle, responsable de l'élévation de la leucocytose totale.

Il faut tenir compte de l'âge de Lise pour l'interprétation de ce résultat, les lymphocytes étant majoritaires (60%) jusque vers la 6^e année. (Oski Ref. 38).

- Les Monocytes

Le taux est bas en J_1 : 130/mm³.

Ils s'élèvent de façon notable pour former un pic à 1200/mm³ le 14^e jour.

Puis nouvelle chute, moins profonde qu'avant le pic.

Par ailleurs, il existe une discrète anémie : 12 g d'hémoglobine en moyenne. Les globules rouges ont été malheureusement peu explorés, et en particulier la réticulocytose n'a pas été calculée.

- Les Plaquettes (Fig.6)

Peu de numérations ont été faites pendant cette hospitalisation, assez cependant pour en dresser une courbe comparée à celle des neutrophiles.

Au moment du 1^{er} pic de neutrophilie, le taux des plaquettes est modérément bas : 250.000/mm³ chutant à 200.000 2 jours avant l'agranulocytose. On observe ensuite une remontée nette à 300.000, se situant 6 jours avant le 2^e pic de neutrophilie.

On peut penser que, parallèlement aux variations des granuleux, existe un trouble cyclique des autres lignées, en particulier des mégacaryocytes.

Le trouble primitif se fait à partir de la moelle, comme nous le verrons plus loin ; une chute des PN médullaires apparaît 24 heures plus tard dans le sang périphérique. Par contre, une atteinte des mégacaryocytes n'apparaîtra qu'au bout de 10 à 14 jours, temps correspondant à leur demi-vie.

Il y aura donc un décalage entre les fluctuations plaquettaires et neutrophiles ; ces dernières étant à un maximum quand les plaquettes chutent témoins de l'atteinte médullaire du cycle précédent.

B - Examinons maintenant les éléments sanguins pris deux à deux :

- la leucocytose totale dépend en grande partie du taux des lymphocytes, ceux-ci étant souvent majoritaires. Toutefois, on note une large dépression au moment de l'agranulocytose.

- la lymphocytose par contre varie tout à fait indépendamment du taux des PN, non influencée par les fluctuations cycliques de ceux-ci.

- les monocytes subissent une évolution très remarquable par rapport à celle des neutrophiles : le pic de 1200/mm³ correspond très exactement à la phase d'agranulocytose à sa période finale. Par contre leur taux est inférieur à 500/mm³ au moment des maximums de neutrophilies.

2 - Chez Brigitte (Fig. 4 et 5)

Le cycle est décalé de 3 jours environ par rapport à celui de Lise, J_1 étant le 7 juillet.

Les éléments subissent les mêmes variations on note toutefois quelques différences :

- la leucocytose totale subit d'amples variations, allant, comme pour Lise, de 3000 à 9500/mm³. Mais cette fois, elle ne dépend plus du taux des lymphocytes, mais bien plus de celui des polynucléaires neutrophiles et des monocytes.

- les polynucléaires neutrophiles de 2500/mm³ en J_1 chutent rapidement. L'agranulocytose est complète du 7^e au 9^e jour du cycle. La remontée se fait de façon douce, puis très brusque, puis au 17^e jour les polynucléaires neutrophiles sont à 6000/mm³.

- les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 500/mm³ pendant seulement 6 jours.

- ils restent par contre supérieurs à 2500 pendant 8 - jours.

Ces différences entre les 2 cycles expliquent peut-être la discrétion des signes infectieux chez Brigitte.

- le pic de monocytose au moment de l'agranulocytose est ici plus net que chez Lise, atteignant 2400/mm³ le 9^e jour. Il se situe également à la fin de la période d'agranulocytose.

- Ici également globules rouges et réticulocytes n'ont pas été assez étudiés, nous interdisant l'étude comparée des rouges et des blancs, à la recherche d'une certaine variation cyclique des autres éléments.

- Comme pour Lise, la courbe plaquettaire (Fig.7) entraîne les mêmes conclusions : le décalage des fluctuations des granuleux et celles des plaquettes est ici très nette.

- Les modifications cycliques des éléments sanguins chez les deux soeurs comportent des différences importantes sur les chiffres absolus, mais ceci est probablement dû à la lymphocytose physiologique de Lise.

La forme d'ensemble des courbes des polynucléaires et des monocytes est néanmoins comparable.

II - ETUDE DE LA MOELLE

A - Etudions tout d'abord chaque catégorie cellulaire par rapport à J₁ (soit le 15 juillet)(Fig8)

A partir de J₁, on observe une chute rapide des éléments les plus mûrs (myélocytes, métamyélocytes, polynucléaires neutrophiles) qui disparaissent totalement de la moelle en 2 à 4 jours. Mais cette disparition n'est pas parallèle, les myélocytes étant déjà absents, alors qu'il reste encore des polynucléaires neutrophiles médullaires. Il y a décalage dans le temps de la disparition de chaque catégorie formant une image en cascade. Les éléments les plus jeunes varient peu pendant les premiers jours du cycle.

A partir du 7e jour par contre, leur taux augmente : le groupe hémoblaste + myéloblaste, et surtout les promyélocytes augmentent brusquement ; ce pic promyélocytaire se situe à une phase où tous les éléments plus mûrs ont totalement disparu : on observe un aspect de "blocage" promyélocytaire.

En fait, ce pic correspond déjà à un redémarrage médullaire. En effet, 2 jours plus tard, soit au 9e jour, myélocytes et métamyélocytes réapparaissent, les polynucléaires neutrophiles enfin au 11e jour.

On observe ainsi une très belle image de réapparition en cascade de tous les éléments de la moelle, image en miroir de la disparition précédente.

Le myélogramme est quasiment normal lors de 2 études successives, au 15e et 17e jour.

Au 13e jour, alors que les polynucléaires
néutrophiles commencent leur ascension, les éléments
chutent, amorçant ainsi le 2e cycle. Cette chute se répercute sur tous les éléments de la pyramide. Les myélocytes et les métamyélocytes commencent à chuter au 15e jour, les polynucléaires neutrophiles enfin au 17e jour, terminant le premier cycle apparent au niveau du sang périphérique.

On observe pour la 2e fois, une image de chute en cascade de tous les éléments à partir des plus jeunes ; cette image de début de cycle est exactement superposable à l'image du cycle précédent. Cette cascade détermine un décalage dans le temps, d'au moins 6 à 7 jours entre le trouble primitif de production médullaire et ce que l'on peut observer en périphérie. Il semble bien que l'appauvrissement initial se situe au niveau du groupe Hémoblaste + Myéloblaste. Les myéloblastes arrivent à être presque totalement absents.

E - Etudions maintenant les éléments
médullaires par rapport à ceux du sang périphérique.

Le premier myélogramme correspond au début d'un cycle sanguin, c'est-à-dire, au premier pic de neutrophilie. Lors de ce pic, la moelle est déjà fortement aplasiée, les précurseurs ayant presque totalement disparu. L'aplasie est en train de se compléter donnant une image telle qu'on la retrouvera après la régénération et au début du cycle suivant.

On voit bien la symétrie entre cette première chute précédant l'agranulocytose (début) et la fin de l'étude où l'on voit une nouvelle chute. La période d'agranulocytose dans la moelle dure entre le 7 et le 9 juillet jusqu'au 15 au 17 juillet, soit entre 6 à 10 jours. Le début de régénération médullaire précède, comme on l'a vu, la réapparition des polynucléaires neutrophiles dans le sang, dans un délai d'environ 6 à 7 jours, si on prend comme point de départ la remontée promyélocytaire.

Dès qu'il y a des polynucléaires neutrophiles dans la moelle, quelques polynucléaires neutrophiles apparaissent dans le sang, sans décalage de temps.

La monocytose sanguine commençant à augmenter très tôt, dès le début de la période aplasique, précédant même un peu le début de la remontée promyélocytaire, va avoir son maximum à la fin de la période agranulocytaire, au moment du pic maximum des promyélocytes médullaires.

Après réparation, la chute des polynucléaires témoignant du début du 2e cycle, se fait exactement comme ce que nous venons de voir au début de la courbe. A noter une hyperlymphocytose très étonnante, apparaissant en fin d'étude, et ne correspondant pas à une hyperlymphocytose médullaire. Cette constatation paraît curieuse, car elle n'existe pas au début de cycle ?

2 - Chez Brigitte (Fig.9)

Les anomalies médullaires constatées sont tout à fait superposables à celles de Lise.

Disparition en cascade à partir de J₁, phase d'agranulocytose médullaire pendant 6 à 10 jours, avec disparition totale des métamyélocytes et des myélocytes, puis réapparition dans le même ordre, et avec le même décalage des éléments, du plus jeune au plus mûr. Le pic promyélocytaire est ici beaucoup moins net, n'évoquant que faiblement un "blocage" promyélocytaire.

Le 2e pic de neutrophilie sanguine correspond très exactement à la fin du premier cycle médullaire (17e jour). Le pic de monocytose sanguine est difficile à superposer avec celui des promyélocytes, ceux-ci évoluent de façon moins marquée que chez Lise. Le 2e pic de neutrophilie est ici très intense et rapide (6000/mm³), déterminant une poussée leucocytaire (9500/mm³).

Au total

Il ressort de cette étude plusieurs faits remarquables :

1 - L'évolution cyclique de la neutrophilie est précédée d'une évolution cyclique des éléments granuleux de la moelle.

2 - Le trouble primitif, se situant au niveau des cellules les plus immatures, se répercute sur les éléments de maturation, avec disparition puis réapparition en cascade.

3 - Mais il reste difficile de préciser par l'étude cytologique, le stade exact où débute cette insuffisance de fabrication.

Une étude en autoradiographie a été faite conjointement essayant d'éclaircir ce problème.

Etude AUTORADIOGRAPHIQUE

Chez les deux enfants, la cinétique médullaire a été étudiée lors des myélogrammes successifs au cours du cycle entier. Pour chacune, les paramètres de la multiplication des différentes classes cellulaires ont été calculées, dans le laboratoire du Docteur NAJEAN. Cette étude conduit à l'observation d'un blocage passager de la multiplication des promyélocytes et des myélocytes, sans anomalie de la différenciation. (Réf.33)

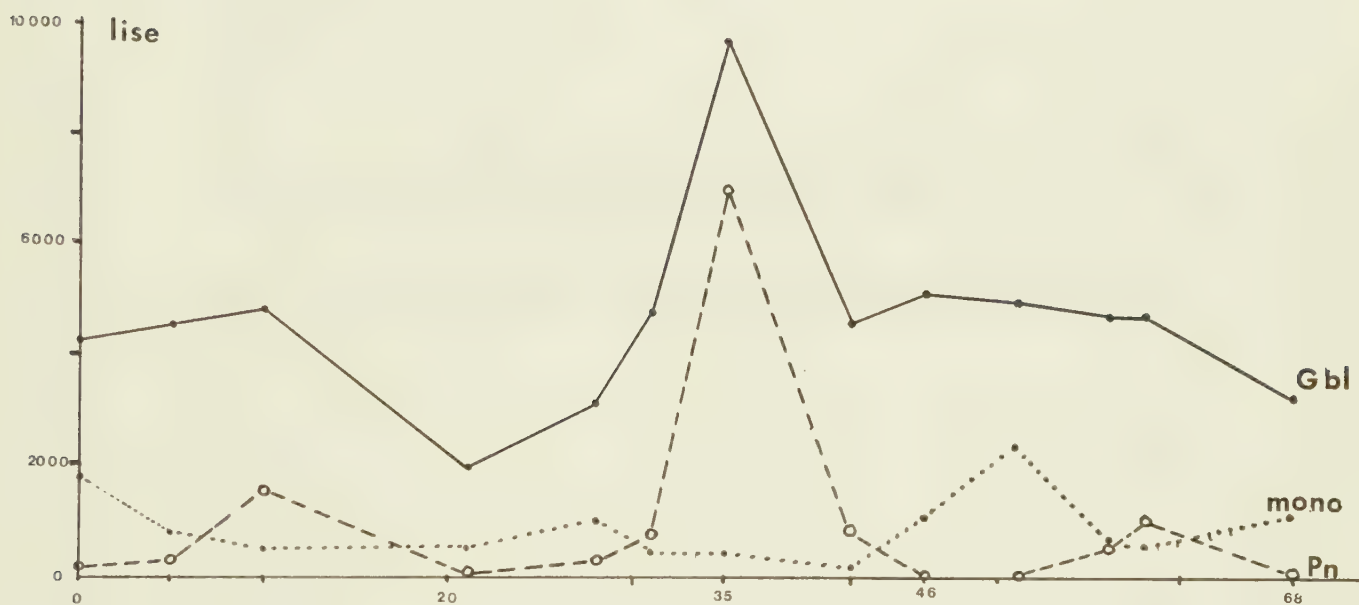


Fig. 1. - Variations des éléments sanguins chez Lise, de février à avril 1969.

Gbl = Globules blancs - Mono = Monocytes - Pn = Polynucléaires.

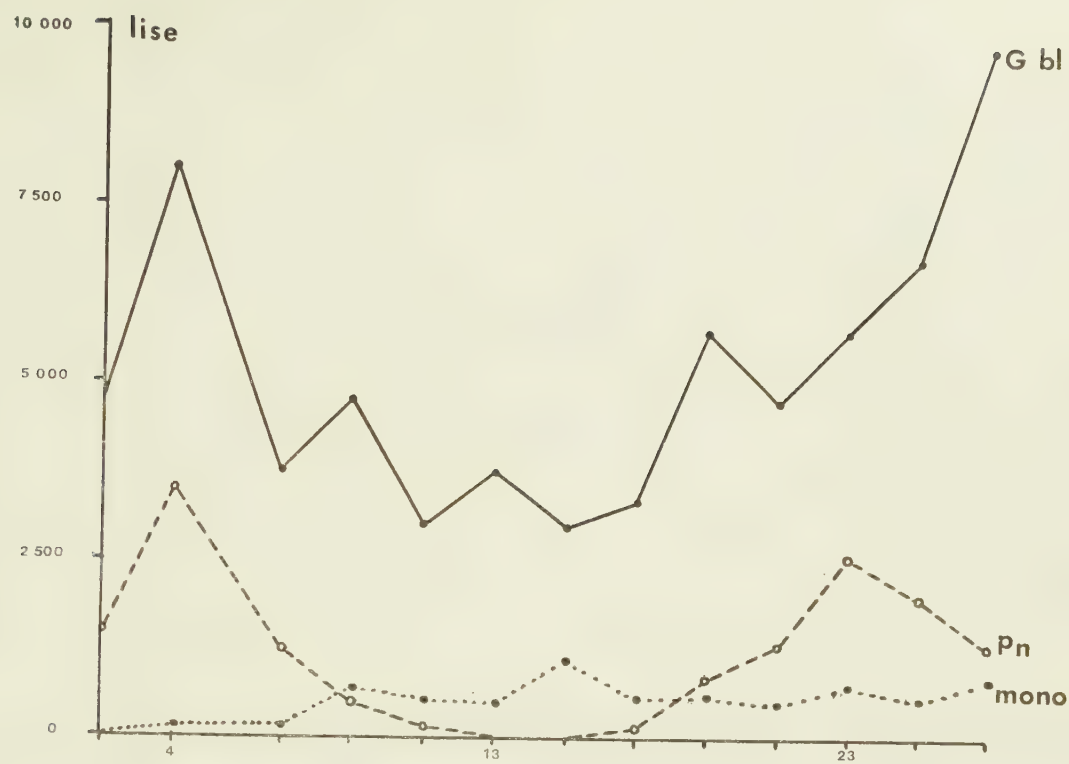


Fig. 2. - Gbl = Globules blancs - Pn = Polynucléaires - Mono = Monocytes.

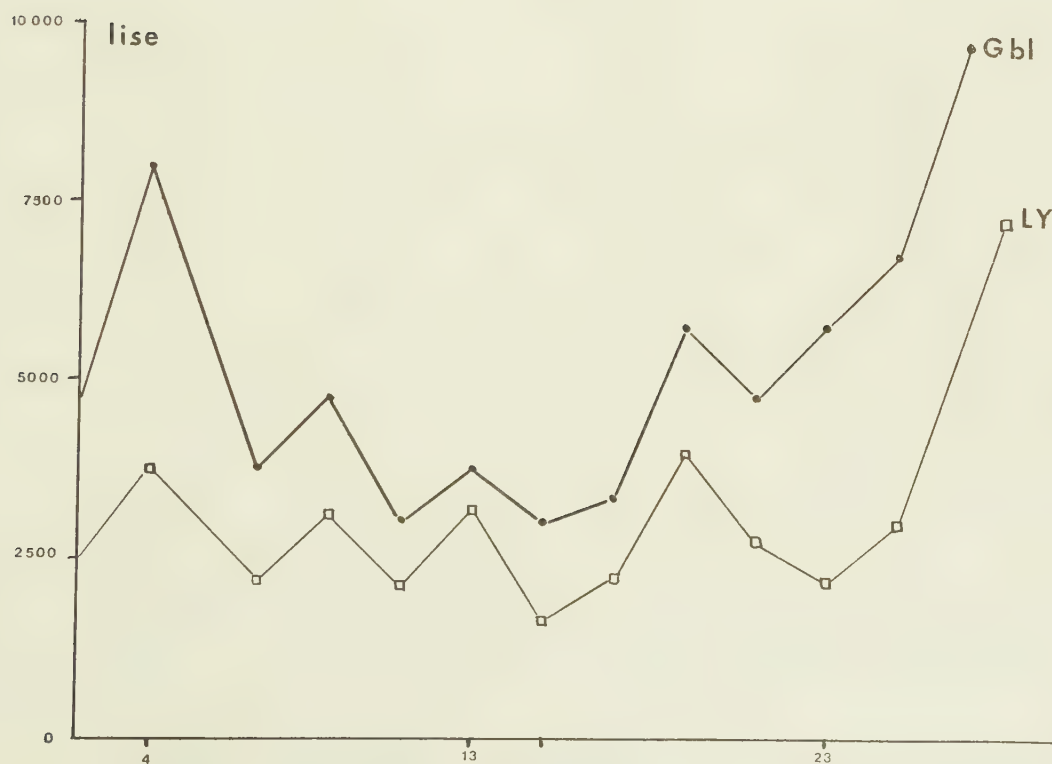


Fig. 3. - Gbl = Globules blancs - Ly = Lymphocytes.

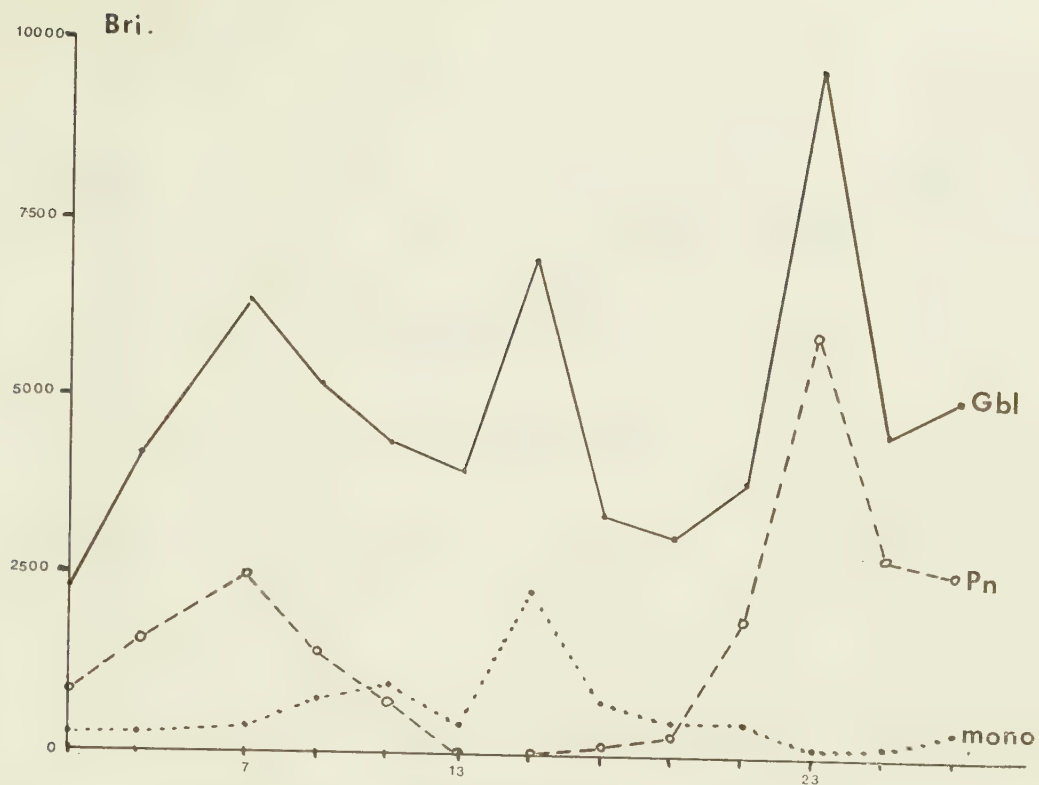


Fig. 4. - Gbl = Globules blancs - Pn = Polynucléaires - Mono = Monocytes.



Fig. 5. - Gbl = Globules blancs - Ly = Lymphocytes.

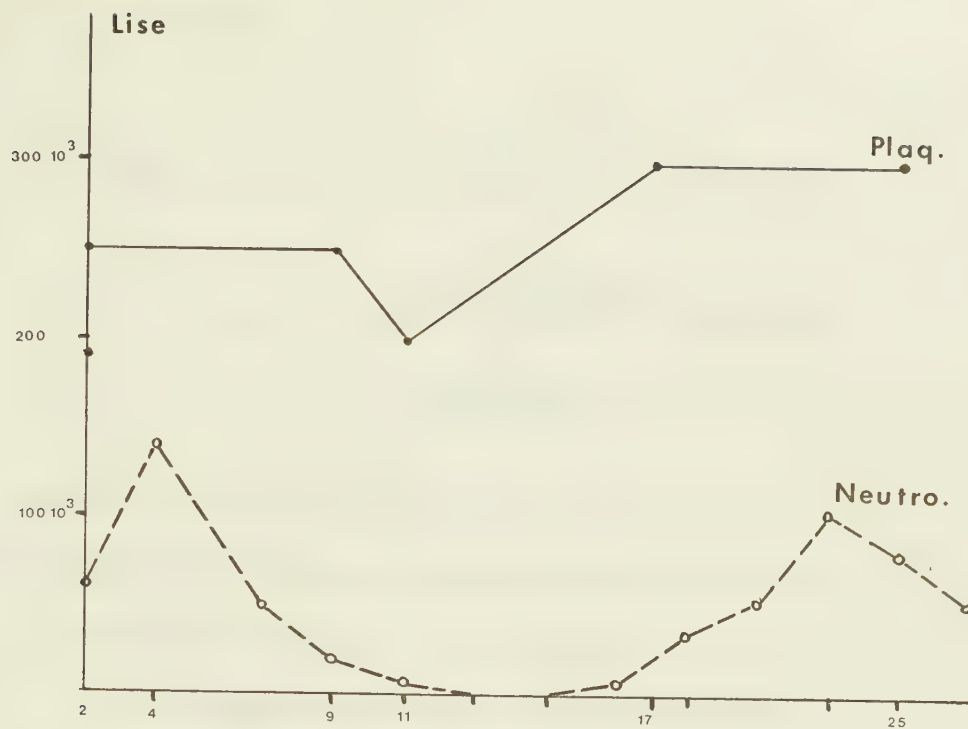


Fig. 6. - Plaq = Plaquettes - Neutro = Neutrophiles.

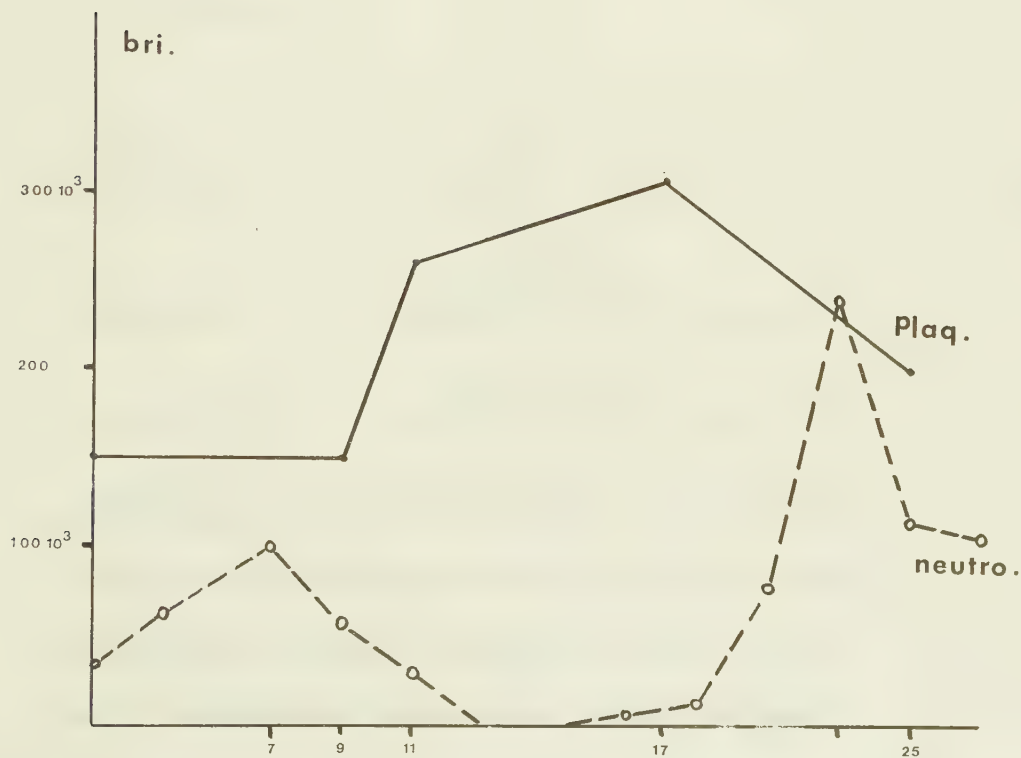


Fig. 7. - Chez Brigitte, Plaq = Plaquettes - Neutro = Neutrophiles

Th. lise

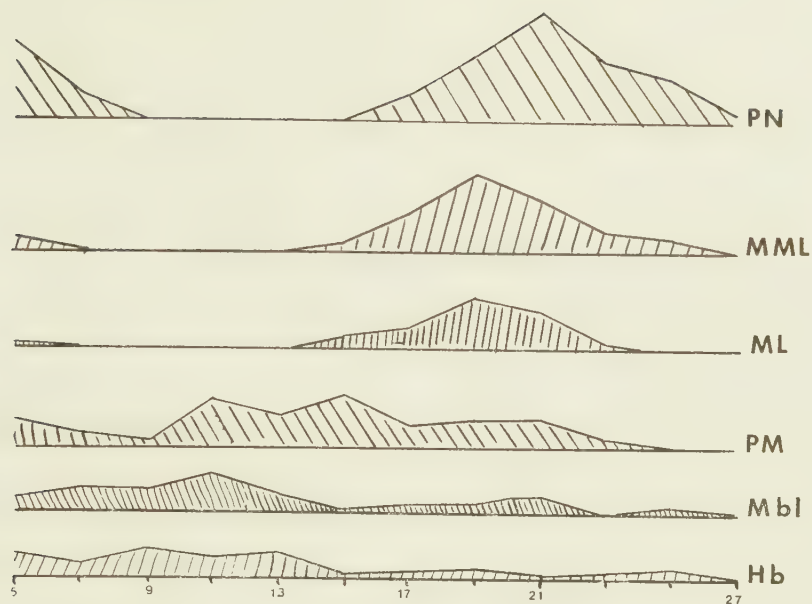


Fig. 8. - Variations des éléments de la moëlle chez Lise.

Th. Brigitte

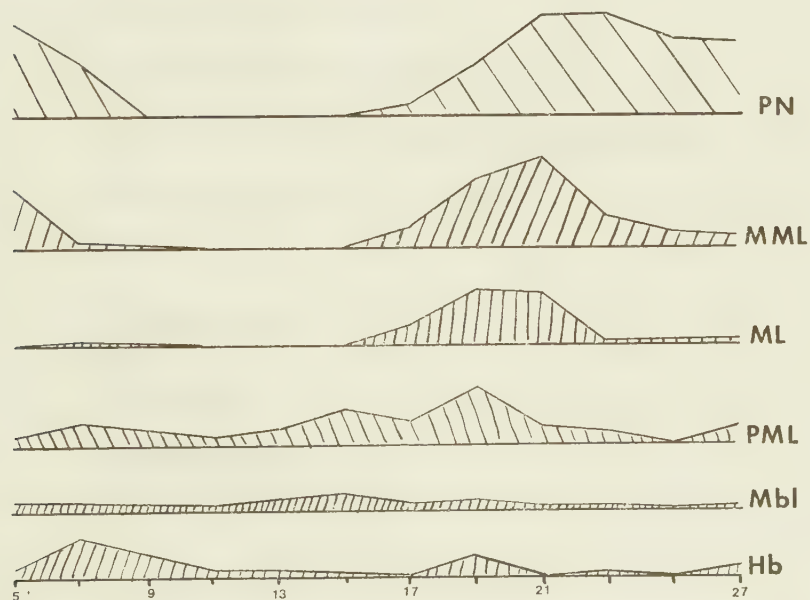


Fig. 9. - Variations des éléments de la moëlle chez Brigitte.

PN = Polynucléaires - MML = Métamycocyte - ML = Myelocyte - PM = Promyelocyte
Mbl = Myeloblaste - Hb = Hémoblaste.

LEGENDES DES TABLEAUX

HB	Hémoblaste
MyB	Myéloblaste
PML	Promyélocyte
ML	Myélocyte
MML	Métamyélocyte
PN	Polynucléaire
Eo	Eosinophile
Pro E	Proerythroblaste
EB	Erythroblaste basophile
EP	Erythroblaste polychromatophile
EA	Erythroblaste acidophile
L	Lymphocyte
M	Monocyte
P	Plasmocyte.

Date	5-7-1969	7	9	11	13	15	17
Richesse	3	3	2	3	2	3	2
HB	5 15	3 9	9 18	4 12	8 16	1 3	2 4
MyB	3 9	5 15	7 14	8 24	6 12	1 3	3 6
PM	6 18	3 9	2 4	10 30	10 20	11 33	7 14
ML	1 3	- 0	- 0	- 0	- 0	3 9	7 14
MML	3 9	- 0	- 0	- 0	- 0	2 6	12 24
PN	15 45	5 15	- 0	- 0	- 0	- 0	8 16
PMLEo		1 3	-	-	-		
MLEo	1 3	1 3	2 4	2 6	2 4	2 6	2 4
MMLEo	1 3	3 9	5 10	6 18	2 4	6 18	1 2
PEo	7 21	5 15	10 20	7 21	3 6	7 21	2 4
P Base		-		1 3	-		
ProE	1 3	- 0		1 3	- -		
EB	4 12	1 3	1 2	5 15	1 2	1 3	1 2
EP	6 18	7 21	9 18	7 21	10 20	5 15	5 10
EA	31 93	27 81	32 64	24 72	16 32	31 93	5 10
L	16 48	33 99	21 32	19 57	39 78	22 66	35 70
M		2 6	2 4	4 12	2 4	5 15	10 20
P		2 6	- -	2 6	- -	3 9	
Méga	N	N	N	N	N	N	N

Lise

Date	19		21		23		25		27	
Richesse	3		3		2		2		15	
HB	2	6	1	3	2	4	3	6	1	15
MyB	2	6	3	9	0	0	2	4	1	15
PML	6	18	6	18	2	4	-	0	1	15
ML	11	33	3	24	2	4	-	0	-	0
MML	16	48	11	33	16	12	4	8	-	0
PN	13	39	22	66	18	36	13	26	3	45
MLEo	-	0	-	0	1	2	-	0	1	15
MMLEo	2	6	2	6	2	4	3	6	1	15
PEo	3	24	2	6	1	2	1	2	7	105
Baso	-									
ProE	-	-	1	3	-		-			
EB	1	3	2	6	2	4	3	16	1	15
EP	3	9	6	18	4	8	17	34	2	3
EA	7	21	29	87	21	42	28	56	13	195
L	21	63	7	21	30	60	15	30	63	945
M	5	15	-		5	10	2	4	5	75
P	3	9			4	8	4	8	1	15
Méga	N		N		N		N		N	

Brigitte

Dates	5-7-69	7	11	13	15	17	19
Richesse	3	3	2	2	2	2	3
HB	2 6	4,5 135	2 4	2 4	1 2	075 15	4 12
MyB	2 6	2 6	25 5	35 7	5 10	13 36	2 6
PML	15 45	45 135	25 5	5 10	105 21	7 14	115 345
ML	- 0	05 15		05 1		63 126	11 33
MML	12 36	1 3			05 1	53 106	13 39
PN	185 555	105 315				33 66	10 30
FMLEo		05 15		05 1			
MLEo	2 6	05 15		1 2		1 2	
MMLEo		2 6	25 5	15 3		16 32	05 15
PNEo	45 135	55 165	95 19	65 13	9 18	76 153	4 12
PROE		15 45	05 1				05 15
EB	2 6	05 15	4 8	25 5	1 2	1 2	1 3
EP	45 135	55 165	95 19	6 12	45 9	3 6	2 6
EA	29 57	275 895	30 60	20 40	245 49	131 262	225 675
L	20 60	295 885	30 60	375 75	315 63	32 64	165 395
M	3 9	35 105	7 14	24 12	12 24	93 186	2 6
P		05 15		1 2	05 1	033 066	
Méga							

Brigitte

Date	21-7-69		23		25		27	
Richesse	3		2		1,5		3	
HB	-	0	1	2	05	075	2	6
MyB	05	15	1	2			1	3
PML	3	9	4	3			35	105
ML	105	315	05	1	1	15	05	15
MML	18	54	9	13	55	825	25	75
PN	195	585	295	59	305	46	15	45
PMLEo								
MLEo	05	15						
MMLEo	1	3	15	3	05	075	05	15
PNEo	35	105	5	10	65	975	35	105
Baso			1	2	05	075		
ProE								
			05	1				
EB					1	15	2	6
EP	5	15	7	14	55	825	75	225
EA	205	615	125	25	9	135	46	133
L								
	145	335			33	495	15	45
M	15	45			6	9	05	15
P	1	3						

III - P H Y S I O L O G I E ' G R A N U L E U S E

Avant d'aborder la discussion de ce syndrome, nous allons rappeler quelques données récentes sur la physiologie granuleuse normale et les grandes fonctions du polynucléaire.

Sous ce titre, nous étudierons le mode de répartition des polynucléaires dans l'organisme, ainsi que la cinétique de la granulopoïèse, étudiée grace aux marqueurs isotopiques.

1 - Les différents compartiments des cellules granuleuses
(schéma n° 1)

On distingue, à partir de la cellule souche, quatre compartiments différents :

- 2 compartiments dans la moelle
 - . Multiplication associée à une maturation progressive au niveau des myéloblastes, Promyélocytes et myélocytes
 - . Maturation seule pour les méta-myélocytes et les polynucléaires

Une fois sortie de la moelle, la cellule passe dans le secteur dit d'utilisation.

Celui-ci comprend à son tour deux nouveaux compartiments :

. l'un vasculaire

celui-ci est divisé en deux pools

- le pool circulant, correspond aux cellules dénombrées lors d'une numération
- le pool marginal, correspondant aux cellules adhérant à la paroi vasculaire
- les deux pools sont en équilibre constant représentant chacun 50 % du compartiment vasculaire.

. le dernier compartiment est tissulaire ; c'est là que les polynucléaires vont mourir.

Le compartiment médullaire des polynucléaires, ou compartiment de stockage a 10 ou 15 fois la taille du compartiment vasculaire.

Ces échanges se font en sens unique : les cellules une fois passées dans le sang, ne peuvent retourner dans la moelle, une fois dans les tissus, ne peuvent repasser dans le sang.

Les polynucléaires situés dans le secteur marginal peuvent être échangés avec le secteur circulant.

- Rappelons brièvement les méthodes d'étude dynamique
(Schéma n° 2)

a - Mobilisation du compartiment de réserve médullaire par des injections d'endotoxines microbiennes (55 - Grizzelli), ou par les corticoïdes à forte dose.

b - Mobilisation du secteur marginal vers le secteur circulant par l'injection d'adrénaline.

c - Etude du passage de polynucléaires marqués vers le secteur tissulaire au niveau d'un abcès provoqué expérimentalement

d - Gordon et col. (réf 14) ont mis en évidence une mobilisation des PN médullaires par injection à l'animal de plasma provenant d'animaux ayant subi des leucophérèses répétées.

2 - Durée de vie des PN circulants

Elle est actuellement étudiée par méthode isotopique, en particulier le DFP 32 et le Chrome 51.

- La demi-vie, calculée avec le DFP 32 est de 6 à 8 heures
- Celle calculée avec le chrome 51 est de 15 heures
- Les polynucléaires sont donc remplacés deux fois à deux fois et demi par jour.

3 - Cinétique médullaire

Toujours étudiée grace aux marqueurs isotopiques.

Le temps de passage du myélocyte au métamyélocyte est estimé à 2 ou 3 heures, le passage du myéloblaste au polynucléaire mûr est estimé en moyenne à 10 jours.

4 - Régulation de la granulopoïèse

Elle est encore très mal connue et l'on est souvent réduit à de simples hypothèses.

Son étude est pourtant capitale pour la compréhension de certains faits pathologiques, en particulier pour celle de la neutropénie cyclique familiale. Nous étudierons donc cette régulation dans le chapitre suivant.

5 - Physiologie des polynucléaires neutrophiles

Le rôle primordial du polynucléaire neutrophile est son action anti-infectieuse, comme en témoigne la gravité des infections en cas d'agranulocytose.

Cette action nécessite toute une série d'actes physiologiques :

- d'abord le déplacement du PN vers sa proie
- le déplacement, devant se faire dans une direction précise, est orienté par certaines substances capables d'attirer ou de repousser le polynucléaire : c'est le chimiotactisme.
- puis survient le phénomène de phagocytose

Celui-ci comprend l'enrobage de la bactérie dans le cytoplasme du polynucléaire, puis la digestion par diverses enzymes présentes dans les granules du polynucléaire (lysosome)

Cette lyse bactérienne s'accompagne d'une libération dans les tissus d'enzymes protéolytiques : ceux-ci toxiques, pour les tissus, expliquent certaines lésions tissulaires que peuvent provoquer les polynucléaires.

Cet aperçu rapide de la granulopoïèse nous montre l'extrême polymorphisme des mécanismes pouvant aboutir à une neutropénie.

Nous rappelons ici les principales étiologies des neutropénies :

I - Neutropénies associées à une atteinte des autres lignées :

A - Les insuffisances médullaires idiopathiques et acquises :

- l'agranulocytose type Schultz

Elle est assez fréquente, caractérisée par un début brutal, un syndrome toxi-infectieux associé à un syndrome

ulcéro-nécrotique. L'agranulocytose est souvent totale. L'évolution est imprévisible, se faisant soit vers une guérison complète, soit vers la mort.

- L'aplasie myéloïde globale aigüe : elle évolue très rapidement vers la mort.

- L'insuffisance médullaire : chronique et mineure, de beaucoup plus fréquente. Les troubles mineurs au début, s'aggravent progressivement aboutissant à une pancytopénie chronique

B - Les insuffisances médullaires par envahissement

- les leucémies aigües : les premières manifestations peuvent se limiter à une neutropénie. Celle-ci précède parfois de plusieurs semaines la blastose.

- la prolifération de cellules cancéreuses métastasées : le cancer initial n'est pas toujours retrouvé. Les trois lignées sont en règle atteintes.

- la myélosclérose : Parmi les modalités évolutives multiples de la splénomégalie myéloïde, il est des formes rapides qui évoluent sous le masque d'une pancytopénie.

II - Les neutropénies transitoires

A - Les neutropénies transitoires immuno-
logiques du nouveau-né par incompatibilité foeto-
maternelle antileucocytaire sont rares (Réf.5) et
s'opposent à la fréquence de l'iso-immunisation
foeto-maternelle anti-leucocytaire.

B - Les neutropénies toxiques

- les radiations ionisantes, les
antimitotiques agissent en règle sur les trois li-
gnées.

- certains toxiques sont responsables
d'une atteinte médullaire grave : Benzol-Chloram-
phénicol-Amidopyrine.

- d'autres ont une double action,
médullaire par arrêt de multiplication, périphé-
rique par destruction des éléments du sang : c'est
le cas de l'agranulocytose au pyramidon.

C - Les neutropénies infectieuses.
survenant lors de la période néo-natale. Les trou-
bles hématologiques se réparent au moment de la
guérison de l'épisode infectieux. Les germes en
cause sont le plus souvent le staphylocoque et le
pyocyanique.

III - Les neutropénies cycliques

Objet de l'étude présente.

IV - Les neutropénies associées à un syndrome complexe.

A - Les neutropénies spléniques

- soit primitive, dont le seul traitement est la splénectomie.
- soit plus fréquemment secondaire s'intégrant dans un tableau "d'hypersplénisme secondaire" avec pancytopénie sanguine.
- sont la conséquence :
 - . d'une cirrhose hypertrophique avec splénomégalie.
 - . des syndromes bantiens.
 - . du paludisme, du kala-azar
 - . de la tuberculose, voire de certaines tumeurs spléniques.

L'utilisation de marqueurs isotopiques a montré l'existence d'une destruction granuleuse par séquestration splénique (réf : 8)

B - Les neutropénies constitutionnelles

se rencontrent surtout chez le nourrisson et l'enfant.

- la neutropénie de la maladie de Chediak , affection rare, familiale et héréditaire associe un albinisme, des infections à répétition, une neutropénie constante. La mort survient en règle avant neuf ans.

- la maladie de Fanconi : maladie familiale, associant des troubles endocriniens, diverses malformations et une anémie grave. Les trois lignées sont en règle atteintes, l'évolution se fait vers la mort.

C - Les neutropénies observées dans les agammaglobulinémies héréditaires.

Ces neutropénies s'observent surtout dans les agammaglobulinémies diffuses à transmission récessive, liée au sexe ou maladie de Burton.

Elles sont le plus souvent transitoires, parfois durables (réf : 13)

Comme nous le verrons au chapitre suivant, quelques observations rapportent l'association d'une agammaglobulinémie type Burton et d'une neutropénie cyclique (réf 13 et 16)

D - Les neutropénies observées dans l'hypoplasie du pancréas endocrine :

Une vingtaine d'observations a été dénombrée dans la littérature (réf 26-3). Une anémie et une thrombopénie d'intensité variable accompagnent le plus souvent la neutropénie.

E - Les neutropénies observées dans les troubles du métabolisme des acides aminés.

Une neutropénie isolée, ou associée à une thrombocytopénie cyclique a été signalée dans plusieurs cas d'hyperglycinurie (réf 35 et 4)

Digeorge et coll. (réf 6) ont montré que de fortes doses de glycine administrées à un animal provoque une neutropénie, sous atteinte des autres lignées.

V - Enfin les neutropénies primitives chroniques de l'enfant.

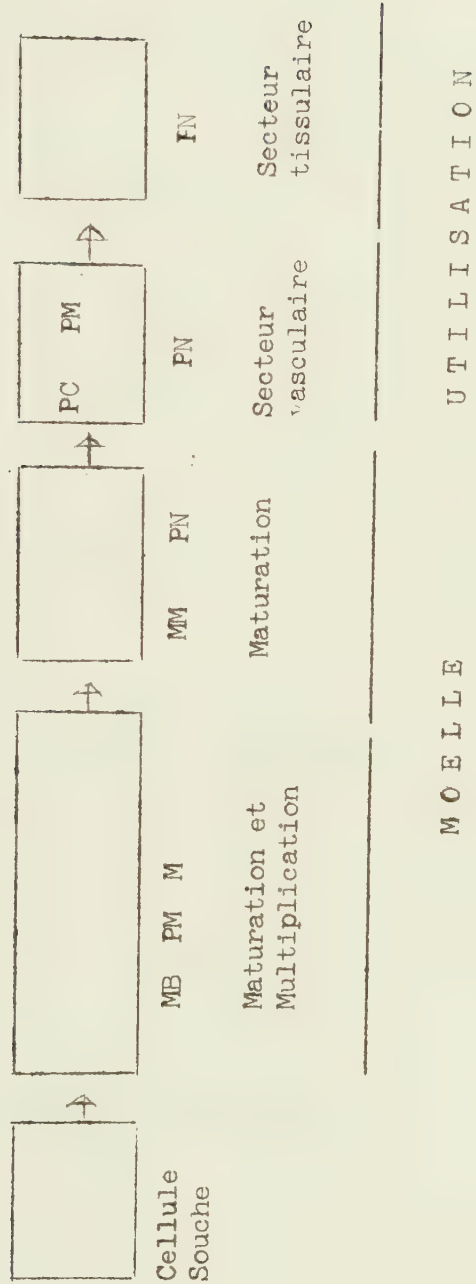
La neutropénie est profonde sans atteinte des autres lignées ; elle se traduit par des infections cutanées, ORL et broncho pulmonaires. L'évolution est sévère.

Griscelli (réf 15) a pu classer ces neutropénies dans trois grands groupes :

- les neutropénies par trouble profond de la production granulocytaire, comportant deux variétés :
 - . l'une par l'hyperplasie médullaire granulocytaire.

- . L'autre par arrêt de multiplication au stade promyélocytaire.
- les neutropénies par trouble de maturation ou stade des métamyélocytes.

Les neutropénies relèvent de nombreuses étiologies. Les différentes anomalies cliniques et hématologiques décrites dans ces syndromes ont été recherchés systématiquement et ont été éliminées dans les deux observations qui font l'objet de cette étude.



PC : Pool circulant
 PM : Pool marginal

Figure 1 : LES COMPARTIMENTS DES CELLULES GRANULEUSES

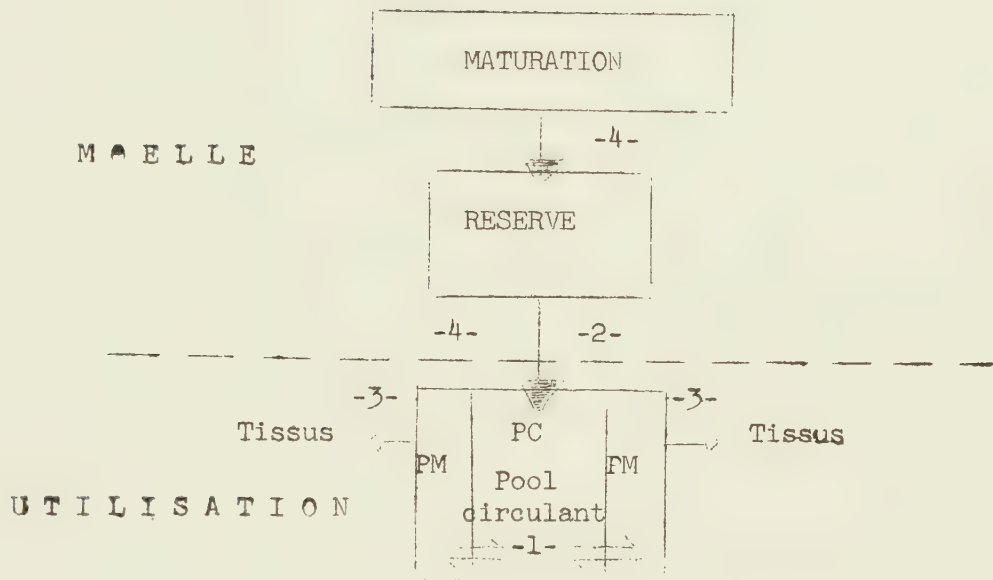
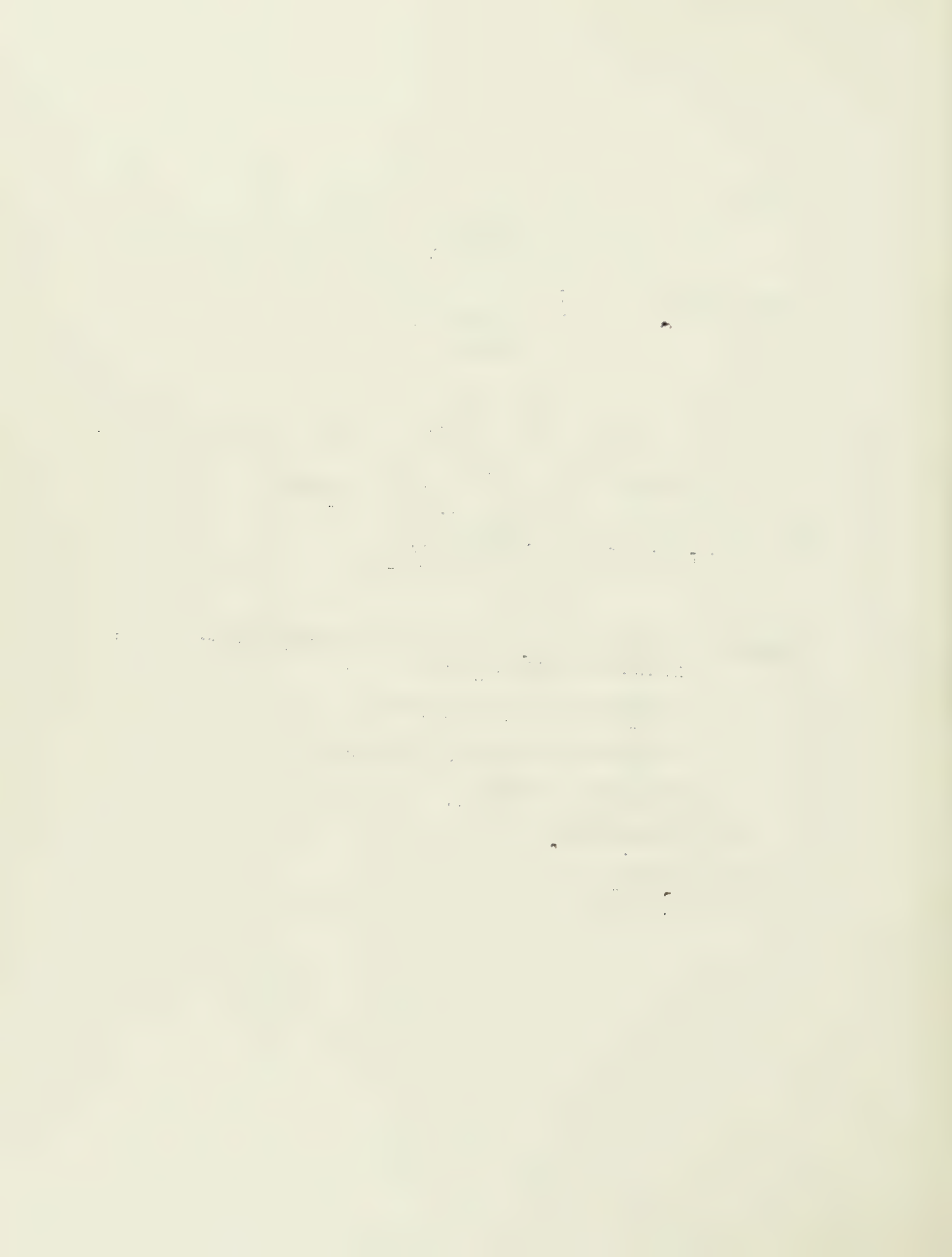


Figure 2 : Echanges entre les différents compartiments
Méthodes d'exploration

- 1 - Adréaline - ACTH - Prednisone
- 2 - Endotoxines pytogènes - Prednisone
- 3 - Endotoxines cutanées
- 4 - Plasma frais

PM : Pool Marginal
PC : Pool Circulant



IV - D I S C U S S I O N

I - ASPECT CLINIQUE DE LA MALADIE

- Dates de découverte :

Le plus souvent, la neutropénie cyclique est une maladie de l'enfance et se révèle très tôt dans la vie. Nos 2 observations font partie de ces cas, ainsi que leur père.

Elle peut également apparaître à l'âge adulte, REIMANN en relève 9 cas dans la littérature. Les premiers symptômes sont apparus après l'âge de 50 ans, dans 3 cas seulement.

- Symptomatologie :

Dans nos observations, seule la petite Lise présente des signes cliniques bien nets, d'évolution cyclique. Sa soeur, après une première enfance riche en accidents infectieux, ne montre plus aucune manifestation apparente de sa maladie. Il semble en être de même pour le père.

Dans la majorité des cas, les symptômes cliniques sont limités aux quelques jours correspondant à la phase neutropénique. Les signes les plus constants sont des manifestations infectieuses de la cavité buccale et pharyngée, à type d'aphtose, de nécrose, éventuellement d'erythème pharyngé,

d'amygdalite, d'hyperplasie et de douleurs gingivales, de gingivorragies et d'hyperplasie des ganglions lymphatiques de la région.

Ainsi le terme de "periadénite nécrotique muqueuse récurrente" a parfois été employé pour définir cette maladie.

Des douleurs abdominales et des diarrhées ont pu être constatées, mais sont rares, tandis que la fièvre et les douleurs articulaires sont beaucoup plus fréquentes.

On a très rarement constaté des infections plus sérieuses, telles que des périccholites avec abcès, abcès pulmonaire, septicémie et même endocardite valvulaire. La mort a pu survenir dans des cas de nécrose, compliqués de perforations intestinales (Réf. 2-9), ou d'hémorragies digestives (Réf.32).

Au cours de la grossesse, quelques cas ont été améliorés, d'autres aggravés dans leurs symptômes. Mais dans la majorité des cas, les infections sont modérées : pour la plupart des patients, la maladie se résume à des troubles infectieux, durant quelques jours, survenant toutes les trois semaines, leur état

général est excellent en dehors de ces périodes neutropéniques. La neutropénie n'est pas cependant le seul facteur imbriqué dans la symptomatologie clinique ; parfois en effet, on n'observe aucun symptôme, alors qu'une neutropénie sévère existe (c'est ce que nous avons observé pour Brigitte).

A l'inverse, certains patients présentent encore des accidents infectieux, alors que la neutropénie ne peut plus être mise en cause.

II - EVOLUTION HEMATOLOGIQUE

- Le cycle, caractéristique fondamentale de cette maladie, est le plus souvent de 20 à 22 jours, avec des attaques neutropéniques survenant avec une grande précision, pouvant même être prévues par le malade. Des durées de 14 jours, ont été rapportées, pouvant atteindre 25 et jusqu'à 45 jours dans les cas les plus longs.

Nos 2 observations étaient très conformes, à la moyenne, puisque les cycles durent 19 à 20 jours. La période de neutropénie très basse ou d'agranulocytose dure en moyenne 2 à 4 jours, puis est suivie par

une remontée rapide du taux des neutrophiles . Mais certains patients sont continuellement neutropéniques, avec de faibles oscillations cycliques. MORLEY a présenté, en 1965, 2 patients ayant une neutropénie si marquée que le rythme était difficile à reconnaître. Des faits semblables ont été relevés dans la littérature, et en particulier des observations, où un cycle franc n'a pu être mis en évidence.

La monocytose a été observée dans la moitié des cas : les petites T., présentent un pic très net de monocytose au moment de l'agranulocytose. La monocytose est parfois si marquée (40 à 60% de la numération blanche), que la leucocytose totale est à un taux normal, en dépit des fluctuations importantes des granulocytes neutrophiles.

Une éosinophilie a été parfois retrouvée (Réf.23-28), nous ne l'avons pas observé chez nos deux enfants.

Une anémie, en règle modérée, est constatée de façon assez fréquente. Parfois même, sa profondeur nécessite des transfusions sanguines. Les petites T., présentaient, pour leur part, un taux normal d'hémoglobine, et aucune variation n'a pu être notée en fonction du cycle. Certains auteurs

(Réf.19) remarquent par contre des fluctuations dans le taux des plaquettes, celui-ci augmentant en phase neutropénique. C'est ce que nous avons noté pour nos observations (Courbes 6 et 7), la constatation chez de nombreux patients d'une anémie et d'une thrombopénie, parallèlement à la neutropénie suggère que le trouble primitif médullaire ne se limite pas aux cellules granulocytaires.

Pour ces raisons, REIMANN (Réf.29) a préféré le terme de "dysfonctionnement médullaire périodique" à celui de neutropénie cyclique. Quant à l'étude médullaire, elle a été faite par plusieurs auteurs (Réf.23 et 28), grâce à quelques myélogrammes, pratiqués durant le cycle, ils ont pu mettre en évidence la précession des phénomènes médullaires, sur ceux observés dans le sang. Le trouble primitif était bien une hypoplasie du pool de production granulocytaire qui va se répercuter sur tous les éléments de la pyramide de maturation. A ce sujet nous avons montré, par des ponctions faites tous les 2 jours, pendant tout un cycle, quelle était l'image de disparition puis de réapparition en cascade des éléments, à partir du groupe le plus immature (hémoblaste + myéloblaste).

III - ASPECTS PARTICULIERS

- Caractère familial de la maladie.

On s'est attaché à découvrir une relation familiale, mais ceci est très difficile, du fait du non dépistage possible des porteurs sains.

Dans la majorité des cas cependant, l'affection semble familiale, nos 3 cas en étant un exemple. Sur les 20 patients étudiés par MORLEY en 67, 19 présentaient une relation familiale (Réf.23). Pourtant de nombreux faits sont troublants :

- la longueur du cycle est variable au sein d'une même famille, ce qui interdit de penser que la périodicité est plus ou moins directement déterminée par un gène anormal .

- de plus, les cycles d'une même famille ne sont pas en phase, le rythme serait donc indépendant d'un quelconque facteur d'environnement.

- une autre observation suggère l'existence d'un déterminisme génétique de la neutropénie cyclique. GOOD et VARCO ont décrit en 1955, le cas de 2 frères porteurs d'agammaglobulinémie : l'un d'entre eux présente une neutropénie cyclique, l'autre une neutropénie constante, non cyclique,

pendant les 2 mois de l'étude (Réf.13).

- une étude chromosomique, faite par plusieurs auteurs, n'a montré aucune anomalie, ou bien des amputations non spécifiques.

Association à d'autres affections :

- la neutropénie cyclique peut être associée à d'autres manifestations cycliques, telles que arthralgie, aphtose, hypersialorrhée et REIMANN suggère en 1963, l'existence d'une maladie cyclique plus générale ayant tous ces différents effets (Ref.29).

- d'autre part, de nombreux cas de neutropénie cyclique sont associés à des maladies non cycliques telles qu'une anémie hémolytique (Réf.7), un diabète insipide (Réf.36), un lymphosarcome (Réf.27 et 34), une hypo-gammaglobulinémie (Réf. 13 et 16). Devant l'association plusieurs fois retrouvée d'hypo-gammaglobulinémie et de neutropénie, un dosage systématique des gammaglobulines a été fait chez nos malades par la suite, ne montrant pas de taux anormal.

Dans ces cas, la neutropénie cyclique apparaît souvent tardivement, à l'âge adulte, est de courte durée, ou bien ne montre pas de cycles réguliers (Réf. 1 et 10). Ces observations semblent donc bien

différentes des cas apparus dans l'enfance et ayant des prolongements durant la vie entière (Réf.12)

- Variation du cycle chez un même individu.

Très peu de patients ont pu être suivis pendant de nombreuses années sur le plan clinique et hématologique. MORLEY a pu revoir 2 de ses malades 10 ans après leur première étude. Il constate que le taux maximum des neutrophiles a diminué, de même que l'amplitude de leurs oscillations, moins amples que celles de leurs enfants. Les oscillations pourraient même disparaître.

- Neutropénie cyclique dans d'autres espèces animales.

J. LUND et Coll (Réf.20) ont décrit cette affection, apparaissant chez de jeunes chiens à l'âge de 10 semaines et persistant pendant 12 mois. Le cycle variait de 8 à 12 jours. La moelle osseuse a été également étudiée, montrant un arrêt cyclique de maturation à partir des cellules primitives.

Toutes ces observations particulières retiennent notre attention.

- cycles différents d'un malade à l'autre, chez un même malade.-Cycles déphasés dans une même famille- Formes apparemment secondaires de l'affection.

- La neutropénie cyclique est-elle une entité clinique, ou bien n'est-elle qu'un des éléments d'une maladie plus générale ?

On peut se poser le problème de la nature du caractère cyclique.

De nombreuses hypothèses étiologiques sur la périodicité du cycle ont été soulevées.

- Des études faites chez des femmes ont tenté de montrer une relation entre les épisodes de neutropénie et le cycle menstruel ; c'est en effet le seul cycle physiologique humain à long terme que l'on connaisse (Réf.25). Un pic de neutrophiles en période prémenstruelle a été observé chez 2 patientes, mais aucun trouble hormonal n'a été par ailleurs constaté.

- Un dysfonctionnement hormonal a été mis en cause par 2 chercheurs (Réf. 31 et 36), mais de nombreuses études postérieures n'ont pas confirmé ces données.

- En 1966, MORLEY suggère que la périodicité de la neutropénie cyclique n'est que l'exagération d'un phénomène physiologique, présent chez les individus normaux (Réf.22).

MORLEY pose ainsi le problème du caractère non spécifique du phénomène cyclique de ces neutropénies. Dans un certain nombre de travaux, il montre l'existence d'un rythme cyclique de la neutrocytose chez des sujets masculins normaux, avec une neutropénie modérée, apparaissant tous les 20 jours environ (Réf.22).

D'autre part, ce même auteur pose en théorie un schéma de régulation par un double mécanisme de feed-back à partir des fluctuations des polynucléaires neutrophiles sanguins. Ce mécanisme se situe (Voir schéma)

- d'une part au niveau de la production de la moelle
- d'autre part au niveau de la libération dans le sang des polynucléaires neutrophiles du pool médullaire de stockage.

Supposons qu'il n'existe qu'une seule boucle de feed-back contrôlant la production de la moelle, à partir du taux des polynucléaires neutrophiles. Des cellules les plus immatures jusqu'aux polynucléaires neutrophiles circulants, le laps de temps de production est de 10 jours. Entre le stimulus (modifications du taux des éléments périphériques) et sa réponse (mise en circulation des polynucléaires neutrophiles) il faudrait alors 10 jours. Ceci n'est pas acceptable

compte tenu de l'état relativement stable du taux des polynucléaires neutrophiles du sang en dehors de minimales fluctuations précédemment exposées.

MORLEY imagine donc une double boucle de contrôle. Au contrôle du rythme de production médullaire, s'ajoute un contrôle du rythme de libération des polynucléaires neutrophiles du pool de stockage médullaire vers le sang périphérique.

Si, par exemple, apparaît une leucopénie le rythme de libération est accélérée, palliant ainsi aux délais de production compensatrice de la moelle - cette possibilité d'utiliser le pool de stockage médullaire des polynucléaires comme "volant" permet de donner un "amortissement" des variations du chiffre périphérique des polynucléaires.

Il existe ainsi un état d'équilibre apparent de la neutrocytose, que MORLEY préfère appeler "état de contrôle".

En se basant sur ce système de régulation, KING SMITH et MORLEY émettent l'hypothèse suivante

Pour reproduire de façon nette le phénomène cyclique des neutropénies, il suffit d'hypoplasier suffisamment la moelle. Le stock des polynucléaires neutrophiles médullaires sera alors abaissé, empêchant la mise en oeuvre du mécanisme d'"amortissement" de la leucopénie (ouverture du stock des polynucléaires

neutrophiles médullaires et libération de ceux-ci dans le sang). Si ce mécanisme n'existait pas, un phénomène cyclique de 20 jours environ devrait apparaître ; c'est le temps nécessaire pour un cycle complet.

- La leucopénie entraîne une stimulation médullaire. La réponse est obtenue au bout de 10 jours avec une hyperleucocytose potentielle. Celle-ci déclenche à son tour une inhibition de la production, dont la réponse ne se fera sentir qu'au bout de 10 jours par une nouvelle leucopénie, d'où le cycle complet de 20 jours.

- Partant de cette conception théorique, MORLEY en cherche la réalisation pratique par l'expérimentation.

Il crée chez un lot de chiens une hypoplasie modérée par la cyclophosphamide, donnée tous les jours de façon permanente à la dose de 1,5 à 3,7 mg/Kg/jour (Réf.25). Chez un nombre important d'animaux, ayant résisté à la durée de l'épreuve, apparaît une évolution cyclique de la neutrocytose. Ce cycle est d'environ 7 à 14 jours, ce qui correspond aux cycles des neutropénies observées chez le chien en pathologie. (Réf.20)

Toujours chez le chien, MORLEY complète ce résultat par une contre-expérience : celle-ci consiste en l'injection de sérum anti-neutrophile au moment présumé d' un pic de neutrocytose. Il obtient une neutropénie. Mais le caractère cyclique n'en est pas aboli pour autant ; on obtient un nouveau cycle, en inversion de phase, par rapport au rythme de la neutrocytose théoriquement prévisible.

MORLEY démontre ainsi l'autonomie du déclenchement cyclique de la neutrocytose.

Une autre expérience, faite par le même auteur, étudie le caractère cyclique éventuel de la réticulocytose chez le chien après des saignées modérées répétées (Réf.24). Il constate ici encore le caractère cyclique de la régulation au niveau des réticulocytes.

De tels résultats amènent ces auteurs à penser que le caractère cyclique des neutropénies constitutionnelles n'est pas absolument spécifique. Il est le reflet d'une hypoplasie médullaire, assez modérée pour ne pas entraîner de neutropénie permanente, mais assez importante toutefois pour que le

système de régulation par feed-back de la granulopoïèse ne soit plus amortie.

Quelques faits cliniques viennent à l'appui de ces arguments. En particulier, il existe comme nous l'avons rappelé des neutropénies cycliques secondaires, au cours de certaines hémopathies malignes, du type des lymphomes, par le biais probable d'un appauvrissement médullaire (Réf.27).

Nos 2 observations d'agranulocytose cyclique semblent bien être en faveur des hypothèses de MORLEY sur le mécanisme de régulation de la granulopoïèse et sur la conception pathogénique des neutropénies.

V - Un problème reste à résoudre, celui des médiateurs de cette régulation :

- Une relation avec un cycle hormonal (surrénalien-ovarien) a été soulevée, mais n'a jamais été retrouvée dans la littérature.

- On peut penser à l'existence de substances hormonales, et en particulier de leucopoiétine, identique à l'erythropoïétine de la

lignée erythroblastique, dont l'action aurait pour résultat d'entraîner la différenciation, de cellules souches indifférenciées vers des cellules granuleuses, cette différenciation étant ensuite suivie de multiplication avec maturation. Des expériences de leucophérèses chez l'animal tendent à faire penser qu'il existe une telle leucopoiétine, mais son mode d'action n'a pas été précisée .

- Dans nos 2 observations précédemment exposées, nous avons essayé de prouver l'existence de cette leucopoiétine.

- Lors de l'hospitalisation de juillet 1969, du plasma a été prélevé aux deux enfants en période normale (non neutropénique). Nous voulions voir, si, ce plasma étant réinjecté en période de régénération médullaire, celle-ci se trouvait à nouveau bloquée.

- Lise a donc été hospitalisée en décembre 69, pour l'injection de 150 ml de ce plasma.

- On pouvait s'attendre à voir le blocage survenir normalement, mais persister plus longtemps.

- En réalité, rien n'a été observé, c'est-à-dire, que la maturation des granuleux dans la

moelle s'est faite selon un schéma tout à fait identique à celui de juillet.

- Une contre-épreuve avait été prévue consistant en un prélèvement de plasma en période d'agranulocytose et en une réinjection de ce plasma à l'une ou l'autre des soeurs en période non neutropénique.

Cette épreuve n'a malheureusement pu être menée à terme pour des raisons techniques.

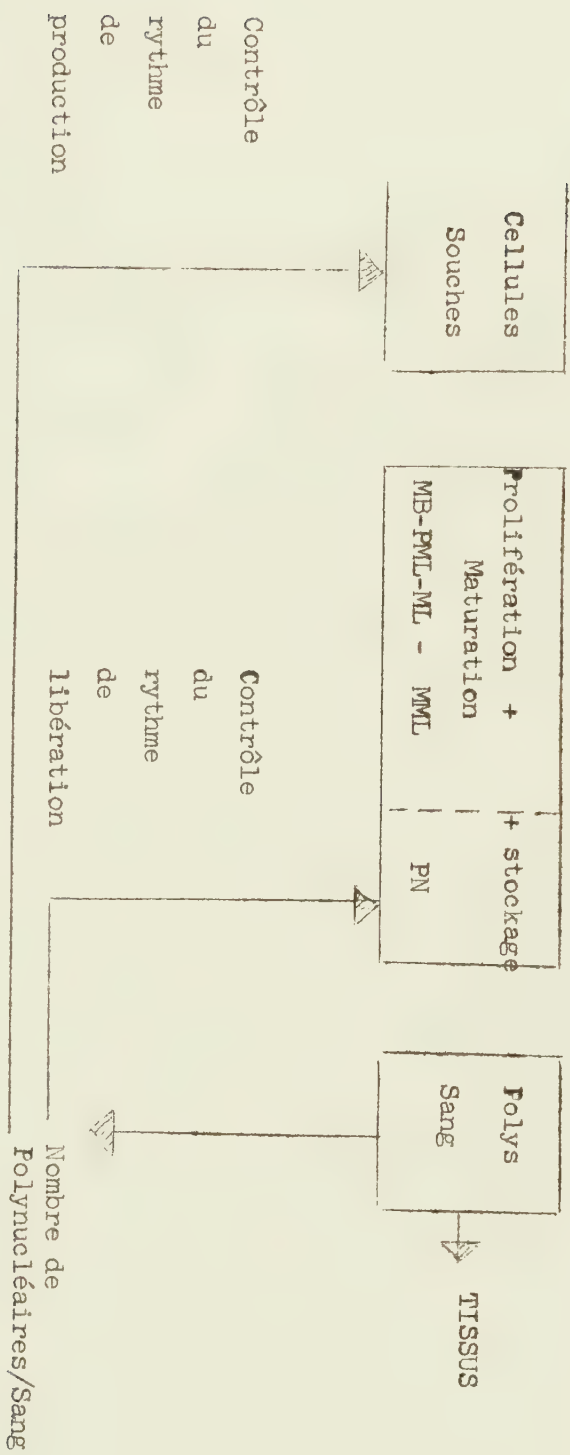
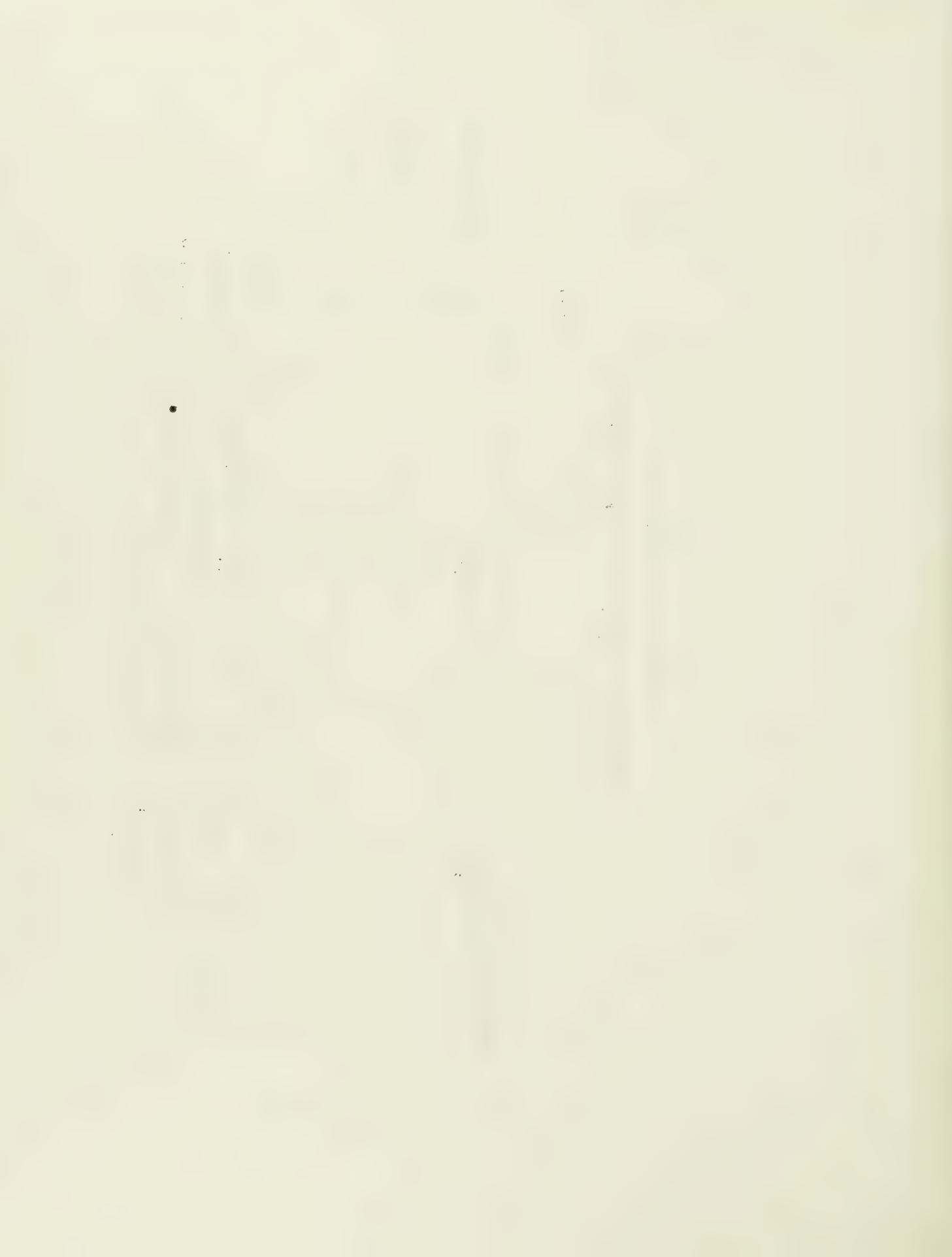


DIAGRAMME LES DEUX BOUCLES DE FEED BACK

selon MORLEY et KING-SMITH



C O N C L U S I O N

Nous avons étudié deux observations de neutropénie cyclique familiale, chez deux soeurs de 11 et 7 ans. Le père s'est avéré être également atteint.

Nos recherches ont surtout porté sur l'étude cytologique du sang et de la moelle, grâce à des prélèvements faits tous les deux jours pendant un mois.

- L'étude cyclique de la neutropénie a été mise en évidence : une phase d'agranulocytose survient tous les 20 jours, dure 3 à 5 jours, puis est suivie d'une remontée des neutrophiles jusqu'à un taux subnormal. Lors de ces périodes neutropéniques surviennent des manifestations infectieuses, à type aphtose buccale avec fièvre et adénopathies cervicales.

- Nous avons mis en évidence la précession des troubles médullaires sur ceux du sang périphérique. le trouble primitif semble siéger au niveau des cellules les plus immatures et se répercute sur tous les éléments granuleux jusqu'aux polynucléaires. Nous avons obtenu des images en cascade de disparition puis de réapparition de tous ces éléments.

Nous avons rappelé quelques données récentes sur la physiologie normale de la granulopoïèse et sur les grandes fonctions des polynucléaires, ainsi que les grandes causes des neutropénies qu'elles soient isolées ou intégrées dans un syndrome plus complexe.

Notre étude a été confrontée avec des observations semblables rapportées dans la littérature. Le tableau clinique est le plus souvent celui d'infections

à répétition lors des phases neutropéniques. L'évolution est en règle bénigne. La neutropénie s'accompagne très souvent d'un pic de monocytose, alors que la leucocytose totale ne subit que de faibles oscillations. Les myélogrammes montrent, quand leurs études ont été faites, un trouble de maturation cyclique au niveau des cellules les plus immatures.

On doit distinguer les neutropénies familiales congénitales, dont l'évolution se poursuit généralement toute la vie, des neutropénies apparaissant à l'âge adulte et dont le caractère cyclique n'est pas toujours net : ces dernières peuvent être secondaires à une autre maladie, en particulier au lymphosarcome et au Brills Simmers.

A partir de ces observations, nous rappelons le schéma proposé par Morley, sur la régulation de la granulopoïèse par double boucle de feed-back et sur les troubles pathologiques pouvant le perturber.

- Un agent médiateur que l'on peut appeler "leucopoïétine", a été recherché : son action serait analogue à celle de l'erythropoïétine sur les erythroblastes. Mais aucun résultat n'a été obtenu par les expériences de transfusions faites chez les deux enfants.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALESTIG K.
Cyclic agranulocytosis treated with steroids
Acta. Med. Scand. 169 - 253, 1961
- 2 - BECKER, COVENTRY et TUNRA
Recusent oral and cutaneous infections associated
with cyclic neutropenia
- 3 - BURKE et Coll.
Association of pancreatic insufficiency and chronic
neutropenia in childhood
Arch. Dis. Child 42 - 147, 1967
- 4 - CHILDS and NYHAN
Further observations of a patient with hyperglycemia
Pediatrics, 33 - 403, 1964
- 5 - DAUSSET J. et MALIVAND
Les agranulocytoses et granulopénies néo-natales par
iso-immunisation foeto-maternelle.
Nouv. Rev. Franc. Hémat. 4 - 154, 1964
- 6 - DIGEORGE, AUERBACH
The primary amino acidopathies
Ped. Clin. North. America 10 - 723, 1963
- 7 - DOAN
The neutropenic state
J. Amer. med. Ass. 99 - 194, 1932
- 8 - DRESCH C. et NAJEAN Y.
Etude de la cinétique des polynucléaires après
marquage "in vitro" par le radiochrome
Nouv. Rev. Franc. Hémat. 7 - 27 - 1967

- 9 - DUANE
Periodic Neutropenia
Arch. intern. Med. 102 - 462, 1958
- 10 - EMBRETON
Rythmical neutropenia in recussent buccal
ulceration
Proc. Roy. Soc. Med. 30 - 980, 1936
- 11 - FLANDRIN G.
Classification morphologique des leucémies
aigües
Actualités Hémato. 4, 1970
- 12 - FULLERTON
A case of cyclical agranulocytosis with
marked improvement following splenectomy
Blood 4 269, 1949
- 13 - GOOD and VARCO
A clinical and experimental study of agammaglobuli-
nemia
- 14 - GORDON and Coll.
Plasma factors influencing leucocyte release in man
Ann. N.Y. Acad. Sci. 113 - 766, 1964
- 15 - GRISELLI Claude
Etude de quatreze observations de neutropénies pro-
fondes et primitives de l'enfant
- 16 - LASKI et Coll.
Cyclic neutropenia and agammaglobulinemia
Amer. J. Dis. Child, 88, 820 - 1954
- 17 - LEALE M.
Recessent furunculosis in an influent showing showing
on unsual blood picture
J. A. M. A. 54, 1854, 1910

- 18 - LEVY et SCHUTMAN
Cyclic neutropenia
Arch. Desm. Syph. 84, 429, 1961
- 19 - LIU, ADAMS and GULLIVAN
Periodic neutropenia associated with periodic
fluctuations in platelet counts
Boston - Mass.
- 20 - LUND et Coll.
Cyclic neutropenia in Grey Collie Dogs
Blood. Vol. 29, N° 4 - I - 1967
- 21 - MONTO et Coll.
Periodic neutropenia treated by adrenocortico-
trophic hormone and splenectomy
New. E. J. Med. 246 - 893, 1952
- 22 - MORLEY
A neutrophil cycle in healthy individuals
Lancet, 1220, 1966
- 23 - MORLEY and Coll.
Familial cyclical neutropenia
Brit. J. Haemat. 13, 719, 1967
- 24 - MORLEY and STOHLMAN
Erythropoiesis in the Dog : the periodic nature
of the steady state
Science 165, 1025, 1969
- 25 - MORLEY and STOHLMAN
Cyclophosphamide induced cyclical neutropenia
NE J. of Med. Vol. 282 - 1970
- 26 - MOZZICONACCI et Coll.
Hypoplasie du pancreas endocrine et troubles
hématologiques
Journées Parisiennes de pédiatrie 121, 1966
- 27 - NATELSON
Cyclic neutropenia with giant follicular lympho-
blastoma and lymphosarcoma
Blood 8 - 923 - 1953

- 28 - PAGE and GOOD
Studies on cyclic neutropenia
Amer. J. Dis. Child. 94 - 623 - 1957
- 29 - REIMANN
Periodic diseases
Blackwell. Scientif. Public. Oxford 1963
- 30 - REIMANN and DENNIS
Treatment of cyclic neutropenia with testostéro
Am. J. Med. 38 - 802 - 1955
- 31 - REZNIKOFF
Cyclical neutropenia
Trans. Ass. Amer. 59 - 276 - 1946
- 32 - ROLLAND and DAVIDSON
A case of cyclic neutropenia
Edinb. Med. J. 57, 205, 1950
- 33 - RUVIDIC R., NAJEAN Y., VARET B., BERNARD J.
Etude de la lignée granuleuse par autoradio-
graphie de la moelle in vitro
Nelle Rev. Franc. d'Hémat. 8, n° 3, 1968
- 34 - SANDELLO
Cyclic acute agranulocytosis ; Report of a case
with improvement after splenectomy
Ann. intern. Med. 35, 1365, 1951
- 35 - TADA and Coll.
Idiopathic hyperglycinemia
Tohoku J. Exp. Med. 80 : 218, 1963
- 36 - THOMPSON
Observation on possible relation between
agranulocytosis and menstruation with further
studies on case of cyclic neutropenia
New. E. J. Med. 210, 176, 1934
- 37 - VIDEBOECK
Cyclic neutropenia ; Report of three cases
Acta. Med. Scand. 172 - 6 - 1962
- 38 - OSKI and NAHMAN
Hematologic problems in the newborn

Vu, le Président de Thèse

Robert ANDRE

Vu, le Doyen de la Faculté

Jean LOYGUE.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris.

Robert MALLET.

